

Primjena blockchain tehnologije u kliničkoj farmakologiji

Šklebar, Tin

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:807027>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Tin Šklebar

PRIMJENA BLOCKCHAIN TEHNOLOGIJE U
KLINIČKOJ FARMAKOLOGIJI



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kliničku farmakologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS SKRAĆENICA

AI= artificial intelligence (hrv. umjetna inteligencija)

CMS= Center for Medicare and Medicaid Services (hrv. Centar za usluge Medicare i Medicaid)

DLT= Distributed Ledger Technology (hrv. tehnologija raspodijeljene glavne knjige)

EHR= Electronic Health Records (hrv. elektronički zdravstveni kartoni)

EMR= Electronic Medical Records (hrv. elektronička medicinska evidencija)

HIE= Health Information Exchange (hrv. razmjena zdravstvenih informacija)

ID= Identity document (hrv. identifikacijski dokument)

IoT= Internet of things (hrv. Internet stvari)

IPS= International Patient Summary (hrv. Međunarodni sažetak pacijenta)

IT= Information Technology (hrv. informacijska tehnologija)

P2P= peer-to-peer (hrv. mrežna arhitektura ravnopravnih računara)

PoA= Proof of Authority (hrv. dokaz o ovlasti)

QR= Quick Response (hrv. brzi odaziv)

RPC= Remote Procedure Call (hrv. poziv daljinskog postupka)

WHO= World Health Organization (hrv. SZO- Svjetska zdravstvena organizacija)

SADRŽAJ

<i>SAŽETAK</i>	1
<i>SUMMARY</i>	2
1. UVOD	3
2. UPRAVLJANJE LANCEM OPSKRBE LIJEKOVA	8
3. NADZOR I PRAĆENJE SLUČAJEVA COVID-19	13
4. PROVOĐENJE KLINIČKIH ISPITIVANJA	15
5. MONETIZACIJA BIPODATAKA PACIJENATA	18
6. RASPRAVA	21
7. ZAKLJUČAK	24
8. ZAHVALE	25
9. POPIS LITERATURE	26
10. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Primjena blockchain tehnologije u kliničkoj farmakologiji

Blockchain je tehnologija raspodijeljene glavne knjige (engl. *Distributed Ledger Technology*, *DLT*) bazirana na mrežnoj arhitekturi ravnopravnih računara (eng. *peer-to-peer*, *P2P*), koja je osigurana naprednom kriptografijom i koristi konsenzusni mehanizam za dogovaranje transakcija, dok je pritom kontrola nad mrežom decentralizirana. Glavne prednosti *blockchain* tehnologije mogu se sažeti u tri glavne karakteristike: decentralizacija, transparentnost i nepromjenjivost. Primjena ove tehnologije u kliničkoj farmakologiji može imati mnogo potencijalnih koristi. Najveće prednosti koje bi primjena ove tehnologije mogla donijeti su sprječavanje ulaska krivotvorenih lijekova u opskrbni lanac, jeftinije i vremenski učinkovitije provođenje kliničkih ispitivanja, kao i mogućnost pružanja pristupa podacima o pacijentima istraživačima u stvarnom vremenu. Ova tehnologija se također može koristiti za nadzor i praćenje slučajeva pacijenata sa COVID-19 tijekom pandemije. Iako *blockchain* tehnologija postaje sve istaknutija, ova tehnologija je još uvijek poprilično nova i mnogima nepoznata, a jedan od glavnih problema su potencijalno visoki troškovi uvođenja i održavanja zdravstvenih *blockchain* protokola. Očekuje se da će u idućih 5 godina blockchain pronaći svoj put u više aspekata zdravstvene zaštite, a među prvim područjima usvajanja su financijske transakcije u zdravstvenim sustavima.

Ključne riječi: blockchain tehnologija, klinička ispitivanja, klinička farmakologija

SUMMARY

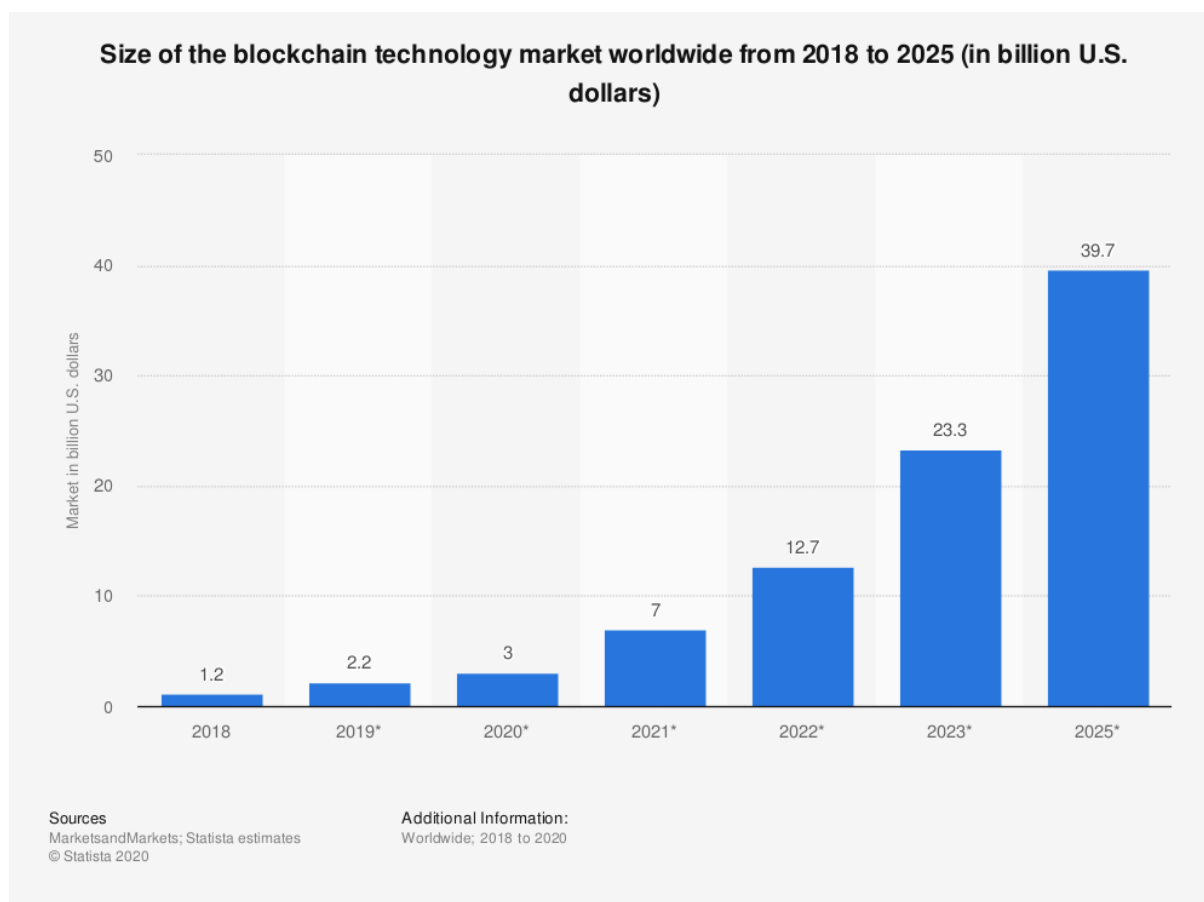
Application of blockchain technology in clinical pharmacology

Blockchain is defined as distributed ledger technology (DLT) built around a peer-to-peer computer network, which is secured using advanced cryptography and uses a consensus mechanism to agree upon transactions, whereby control remains decentralized. The main appeal of the blockchain technology is based on its three major characteristics: decentralization, transparency and immutability. As such, implementing blockchain in clinical pharmacology could have several benefits. The greatest advantages that the implementation of this technology could bring include: preventing counterfeited drugs from entering the supply chain, cheaper and more time efficient conduct of clinical trials as well as providing researchers with access to real time patient data. Moreover, blockchain can be used for surveillance and case tracking of Covid-19 patients during the pandemic. Still, this technology is fairly new with very few professional developers and currently it is hard to predict the overall costs of blockchain implementation and maintenance in healthcare. However, it is expected that in the next 5 years, blockchain will find its way into multiple aspects of healthcare, with first areas of adoption involving financial transactions and medication tracking in healthcare.

Key words: blockchain technology, clinical trials, clinical pharmacology

1. UVOD

Blockchain protokoli već su se 2016. i 2017. godine pokazali kao stvarna i održiva tehnološka opcija te su na putu da promijene internet i društvo na sličan način kao što je to prije četrdeset godina učinio softver otvorenog koda (engl. *open-source software*). *Blockchain* je tehnologija koja stoji iza svih kriptovaluta, kao što su *Bitcoin* i *Ethereum*. Definira se kao tehnologija raspodijeljene glavne knjige (engl. *Distributed Ledger Technology, DLT*) bazirana na mrežnoj arhitekturi ravnopravnih računara (eng. *peer-to-peer, P2P*), koja je osigurana naprednom kriptografijom i koristi konsenzusni mehanizam za dogovaranje transakcija, dok je pritom kontrola nad mrežom decentralizirana. *Bitcoin*, digitalna kriptovaluta, bio je prvi slučaj upotrebe ove tehnologije, a izradila ju je nepoznata osoba ili grupa koristeći pseudonim *Satoshi Nakamoto* (1). U 2020. godini globalno *blockchain* tržište iznosilo je impresivnih 3 milijarde američkih dolara, no očekuje se ekponencijalan rast tržišta unutar sljedećih par godina te bi 2025. godine tržište moglo iznositi čak 39.7 milijardi američkih dolara (Slika 1).



Slika 1: Veličina globalnog *blockchain* tržišta od 2018. do 2025. godine (u milijardama američkih dolara) (2).

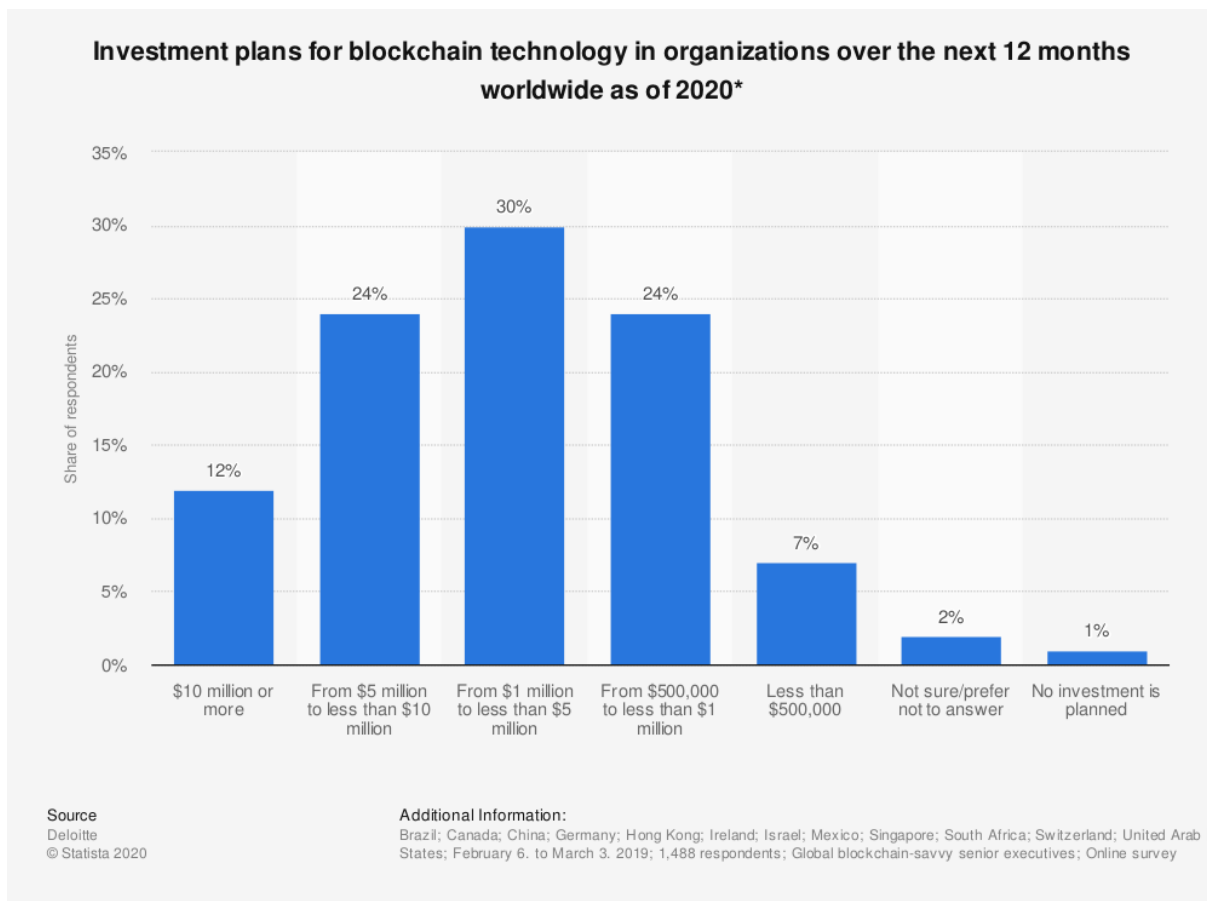
U računovodstvu je glavna knjiga (engl. *ledger*) mjesto koje se koristi za evidentiranje i pohranu svih transakcija u vezi s nekim entitetom. Digitalna glavna knjiga može biti računalna datoteka, baza podataka ili distribuirana baza podataka poput *blockchain*-a, s elektronički evidentiranim transakcijama (3). *Blockchain* pohranjuje podatke u blokove koji su zapravo snopovi zapisa. Nakon što se blok popuni podacima, on se pomoću kriptografije lančano veže za blok koji mu kronološki prethodi, stvarajući tako nepromjenjivi lanac zapisa. Kada se zapis transakcije napravi na *blockchain* knjizi, on osim detalja same transakcije, sadrži i vremenske oznake (eng. *time-stamps*) te digitalne potpise svih stranaka uključenih u transakciju. Zapis zatim provjerava *peer-to-peer* mreža. Računala u mreži, koja se nazivaju „čvorovi“ (engl. *nodes*), provjeravaju jesu li transakcije valjane. Zapisi koji

se smatraju važećim dodaju se u blok. Svaki blok sadrži jedinstveni kriptografski kod koji se naziva „*hash*“. Također sadrži i *hash* prethodnog bloka u lancu kako bi se mogao vezati za prethodni blok i stvoriti lanac. *Hash*-ovi su fiksne duljine, kako bi bilo gotovo nemoguće pogoditi duljinu podataka pohranjenih u bloku. Na primjer, zapis koji sadrži jednu riječ proizvest će *hash* iste dužine kao i zapis cijele knjige.

Glavne prednosti *blockchain* tehnologije mogu se sažeti u tri glavne karakteristike: decentralizacija, transparentnost i nepromjenjivost. Danas smo još uvijek navikli na centralizirane usluge koje djeluju kao posrednici i jamče za istinitost pohranjenih podataka, a bez interakcije s takvim entitetom, na primjer bankom, postoji rizik od prijevare. Međutim, takvi centralizirani sustavi imaju nekoliko nedostataka. Prvo, svi se podaci pohranjuju na istom mjestu, što ih čini lakom metom za potencijalne hakere. Tijekom ažuriranja softvera glavnog sustava, čitav sustav je nedostupan te time i beskoristan. Također, u slučaju da se centralizirani entitet isključi, pristup podacima bio bi nemoguć. To se sve može popraviti decentraliziranim sustavom, pri čemu informacije ne pohranjuje samo jedan entitet, već i svaki korisnik unutar mreže. Interakcije se mogu obavljati bez potrebe za posrednikom. Druga karakteristika *blockchain* tehnologije, transparentnost, omogućuje privatnost pojedinca koji je uključen u transakciju, dok je pritom sama transakcija potpuno javna. To je postignuto skrivanjem identiteta osobe naprednom kriptografijom pri čemu je javna adresa (engl. *public address*) jedino što predstavlja identitet osobe unutar sustava. I na kraju, nepromjenjivost znači da nakon što se podaci jednom pohrane na *blockchain*-u, nitko drugi osim izvornog vlasnika ne može ih mijenjati. Svaka promjena izvornog unosa generirat će potpuno novi *hash*, te će se na taj način moći otkriti da je došlo do neovlaštene promjene sve dok je protokol pokrenut.

Osim javnih *blockchain*-ova, koji ne zahtijevaju posrednika za provjeru valjanosti transakcija te koji su do sada objašnjeni, postoje i privatni i poluprivatni *blockchain*-ovi. Glavna razlika između javnog i privatnog *blockchain*-a bila bi u tome što potpuno privatnim *blockchain*-om upravlja središnji entitet, pa se privatna dopuštenja za pisanje (engl. *write*) daju samo članovima središnjeg entiteta, međutim dozvole za čitanje (engl. *read*) ostaju javne za sve sudionike mreže (4). Stoga privatni *blockchain* nudi višu razinu privatnosti i zbog toga je prikladniji za čuvanje podataka o pacijentima, medicinskih izvješća, kao i za upravljanje lancem opskrbe lijekovima. Transakcije su također jeftinije i mnogo brže, jer ih treba provjeriti samo nekoliko čvorova kojima se može vjerovati (5).

Najčešći slučaj upotrebe ove tehnologije do sada je bio glavna knjiga za transakcije, ali na *blockchain* bazu podataka se može pohraniti mnogo različitih vrsta informacija. Financije, poslovanje, vlada, zdravstvo, glazba i logistika samo su neke od mnogih različitih industrija koje mogu imati koristi od upotrebe *blockchain*-a. U ovom radu fokus će biti na zdravstvenoj industriji, točnije na trenutnoj i potencijalnoj budućoj uporabi *blockchain* tehnologije u kliničkoj farmakologiji. Kako je tehnologija još uvijek nova i razumije ju samo nekolicina stručnjaka, provedeno je istraživanje u Koreji kako bi se ispitali stavovi liječnika i pacijenata prema upotrebi *blockchain* tehnologije (6). Zanimljivo je da je studija pokazala da su liječnici, za razliku od pacijenata, imali znatno negativniji stav prema novoj tehnologiji, a posebno negativan stav imali su samozaposleni (engl. *self-employed*) liječnici. Unatoč tome sve se više novca ulaže u *blockchain* tehnologiju. U *Deloitte*-ovom istraživanju oko 36% ispitanika reklo je da njihove organizacije planiraju u sljedećoj kalendarskoj godini u *blockchain* uložiti više od pet milijuna američkih dolara (Slika 2).



Slika 2: Planirano ulaganje organizacija u *blockchain* tehnologiju kroz 12 mjeseci od 2020. godine (7).

2. UPRAVLJANJE LANCEM OPSKRBE LIJEKOVA

Krivotvorenje lijekova trenutno je jedan od najozbiljnijih problema farmaceutske industrije. Prema istraživanju SZO (engl. *WHO- World Health Organization*), približno 10% lijekova koji danas cirkuliraju u zemljama s niskim i srednjim dohotkom je ili neadekvatno ili krivotvoreno (8). Ovi krivotvoreni lijekovi vjerojatno su odgovorni za smrt desetaka tisuća djece godišnje od bolesti poput malarije i upale pluća (9). Iako je incidencija u razvijenom svijetu mnogo manja, izravna procjena neostvarene prodaje koju legitimni proizvođači i veletrgovci lijekova u EU svake godine izgube zbog krivotvorenja iznosi oko 10,2 milijarde eura ili 4,4% ukupne prodaje svake godine (10). Danas čitav postupak pribavljanja lijekova ostaje nesiguran, jer postoje mnogi potencijalni ulazi za krivotvorene lijekove u zdravstveni lanac opskrbe lijekovima. Kako je ovaj problem dobivao na važnosti i postao ozloglašen, mnoge farmaceutske tvrtke počele su naglašavati točnu i pravovremenu slijedivost (engl. *traceability*) lijekova kako bi se izbjeglo krivotvorenje lijekova, a jedna od metoda je i korištenje *blockchain* protokola (11)(12)(13). Jedna pilot studija pokazala je vrlo zanimljivu tehniku implementacije *blockchain*-a (14). Prema njoj, kad god legitimna tvornica kreira novi farmaceutski proizvod, proizvodu će se dodijeliti jedinstveni *hash*. Proizvod će pomoću svog *hash*-a biti registriran na *blockchainu*, pri čemu će *hash* djelovati kao jedinstveni identifikacijski dokument ili “*ID*” (engl. *Identity Document*). Odgovarajući *ID* će također biti fizički pričvršćen na lijek u obliku *QR (Quick Response)* koda. Lijek se tada smatra digitalnom imovinom na *blockchain* mreži, a njegov *hash* koristi se za praćenje lijeka u bilo kojem trenutku. Svaki sudionik u lancu također bi imao jedinstveni *ID* ili ključ. Tipični sudionici lanca opskrbe lijekovima su: proizvođač, distributer, liječnici, ljekarnici i pacijenti. Postojala bi popratna mobilna aplikacija kako bi se proces nabave i propisivanja lijekova bio što lakši. Pomoću te aplikacije liječnik osim što može propisati željenu količinu

lijeka, može provjeriti i cijelo putovanje lijeka od proizvođača do ljekarne te njegovu autentičnost.

Druga studija predložila je način upravljanja lancem opskrbe lijekovima pomoću *Hyperledger Fabric*-a i pametnih ugovora (engl. *smart contract*) (15). *Hyperledger Fabric* je modularni *blockchain* okvir koji djeluje kao temelj za razvoj proizvoda, rješenja i aplikacija temeljenih na *blockchain*-u koji koriste *plug-and-play* (hrv. uključi i radi) komponente namijenjene korištenju u privatnim poduzećima. Pametni ugovor je računalni program koji je pohranjen unutar *blockchain*-a. Poput tradicionalnih ugovora, takvi programi omogućuju sigurnu i transparentnu razmjenu imovine, novca, dionica ili bilo čega vrijednog. Međutim, pametni se ugovori ne oslanjaju na posrednika da bi se ostvarili. Na primjer, ako pokušate financirati projekt na internetskoj stranici za masovno financiranje (engl. *crowdfunding*), ta će stranica držati novac dok se ne postigne cilj za financiranje. Financiranje na taj način zahtijeva da obje strane, podupiratelji i osnivač projekta, vjeruju internetskoj stranici za masovno financiranje da će nakon postizanja cilja uistinu isplatiti novac. Budući da su pametni ugovori samoizvršni programi s uvjetima sporazuma između stranaka izravno zapisanim u retke koda, više se ne treba oslanjati na bilo kakvog posrednika kako bi došlo do ostvarenja ugovora. Također, budući da takvi programi funkcioniraju na *blockchain*-u, postaju nepromjenjivi i distribuirani. Nedavno je pokrenuto pet zdravstvenih projekata preko *Hyperledger*-a, a među njima i „projekt krivotvorenih lijekova“ (16). Poznate *IT (Information Technology)* tvrtke poput *IBM*-a, *Accenture*-a, *Intel*-a i *Bloomberg*-a već su uključene u ovu istraživačku mrežu. Svaki lijek uključen u ovaj projekt izdaje se s vremenskom oznakom (engl. *timestamp*). Stoga je moguće pratiti podrijetlo i podatke o proizvođaču za svaki pojedini lijek (17).

Imajući na umu farmakovigilanciju, možda najperspektivnija trenutna ideja je projekt *MediLedger*. To je sustav zasnovan na *blockchain*-u, gdje konkurenti mogu surađivati na zajedničkoj platformi kako bi se povećala sigurnost njihovih lijekova bez ugrožavanja osjetljivih podataka svake tvrtke. Članovi mreže su vodeće tvrtke u industriji, uključujući *Gilead, Pfizer, Amgen, Genentech i McKesson*. Projekt *MediLedger* pokrenut je 2017. godine. Način na koji to radi je da svaki proizvođač dobije privatni čvor kada se pridruži mreži, koji je ujedno i jedino mjesto na kojem će se čuvati njihovi privatni podaci. Proizvodi proizvedeni od strane proizvođača dodaju se u direktorij za pretraživanje koji funkcionira poput telefonskog imenika koji usmjerava zahtjeve za provjeru (engl. *verification requests*) na mjesto na kojem su podaci pohranjeni na *blockchain*-u i gdje proizvođač može odgovoriti na autentičnost serijskog broja. Kopije sada ažuriranog direktorija za pretraživanje mogu se dijeliti sa svim čvorovima kako bi se svima na mreži pružili najnoviji podaci. Kad serijski proizvod stigne distributeru, njegov se *QR* kod skenira zbog provjere autentičnosti prije nego što je spreman za ponovnu prodaju. Autentičnost se provjerava za manje od jedne sekunde zahvaljujući uvijek ažurnom direktoriju za pretraživanje koji povezuje poruku za provjeru s ispravnim privatnim čvorom i provjerava serijski broj, broj serije i datum isteka. U potencijalnom slučaju spajanja ili preuzimanja proizvođača, odgovornost za provjeru proizvoda može se bez napora elektronički prenijeti s jednog proizvođača na drugog pomoću pametnih ugovora. Pametni ugovori automatski ažuriraju direktorij za pretraživanje i podatke šalju svim čvorovima unutar mreže (18).

Proizvođači lijekova i veletrgovci trenutno rade zajedno na istraživanju potencijala *blockchain*-a kako bi se ispunili zahtjevi Zakona o sigurnosti lanca opskrbe lijekovima (engl. *Drug Supply Chain Security Act*) za sustav praćenja američkih lijekova do 2023. godine(19).

Siječanj 2021. također je donio neke uzbudljive vijesti. Mediteranska bolnica na Cipru (engl. *The Mediterranean Hospital of Cyprus*), jedna od najvećih privatnih zdravstvenih ustanova u svojoj zemlji, počela je pohranjivati svoje evidencije o cijepljenju protiv COVID-19 na javnom *blockchain*-u zvanom *VeChain* (20). Članak nije obuhvaćao broj cijepljenih pacijenata, ali ono što znamo jest da je 100 liječnika i osoblja primilo prvu dozu cjepiva COVID-19. Dokaz o cijepljenju dobili su i u obliku digitalnog certifikata na svojoj aplikaciji *E-HCert* koja djeluje kao elektronički novčanik za laboratorijske rezultate temeljen na *VeChain blockchain*-u. *VeChain* je *blockchain* platforma stvorena kako bi prije svega poboljšala upravljanje lancem opskrbe i poslovne procese. Cilj joj je olakšati ove procese i protok informacija za složene opskrbe lance korištenjem tehnologije raspodijeljene glavne knjige. U prosincu 2020. *VeChain* je postao prvi pružatelj *blockchain* usluga s 5 zvjezdica na svijetu i certificiran je od strane *TÜV Saarland* (21).

Mogućnost praćenja lanaca opskrbe lijekovima, a istodobno i dokazivanje njihove autentičnosti, neizmjeran je korak u pravom smjeru, međutim, za neke lijekove poput cjepiva to možda neće biti dovoljno. Cjepiva su po temperaturi među najkrhkim lijekovima, a virusna i bakterijska cjepiva su najstabilnija na točno 2-8 °C (22). Takvi temperaturni zahtjevi nisu tako lako ostvarivi i održivi tijekom transporta diljem svijeta. Američko istraživanje pokazalo je da je otprilike 76% cjepiva proizvođača dječjih cjepiva bilo izloženo neprikladnim temperaturama najmanje pet uzastopnih sati tijekom dvotjednog probnog razdoblja (23). Takav previd u skladištenju cjepiva mogao bi dovesti do smanjene učinkovitosti cjepiva, a time i do smanjenja zaštite budućeg primatelja cjepiva (24). Novo cjepivo COVID-19 jedno je od najproblematičnijih, ako ne i najproblematičnije cjepivo za skladištenje i transport, jer su preporučeni temperaturni uvjeti skladištenja $-70\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ do 10 dana ako je neotvoreno (25). Stoga je u jednoj studiji predloženo rješenje za

upravljanje lancem opskrbe lijekovima i praćenje temperature lijekova tijekom prijevoza pomoću blockchain mreže temeljene na tehnologiji interneta stvari (engl. *Internet of things, IoT*) (26). Internet stvari mreža je fizičkih objekata koji su opskrbljeni sensorima, softverom i drugim tehnologijama u svrhu povezivanja i razmjene podataka između uređaja i sustava putem interneta (27). Ideja je da *IoT* uređaj, u ovom slučaju temperaturni senzor, tijekom transporta neprestano prikuplja sve potrebne podatke o temperaturi unutar paketa i pohrani ih na *QR* kod. Osim pohrane podataka, senzor također prikazuje crveno svjetlo ako je temperatura ikad premašila zadani prag i zeleno svjetlo u slučaju da temperatura nikada nije dosegla prag. Nakon što se *QR* kod skenira u bilo kojem trenutku tijekom putovanja, podaci koje je senzor prikupio prenose se na oblak (engl. *cloud*), a *hash QR* koda pohranjuje se na *blockchain*. Pohranjivanje podataka na *blockchain*-u čini podatke distribuiranim i nepromjenjivim, drugim riječima, svi važni podaci o podrijetlu lijekova, temperaturama i kretanju kroz opskrbni lanac dostupni su svima povezanim s *blockchain* mrežom.

3. NADZOR I PRAĆENJE SLUČAJEVA BOLESTI

COVID-19

Pravovremene i točne informacije nužne su kako bi mogli učinkovito odgovoriti na hitne zdravstvene slučajeve. Globalni protok informacija jednostavno nije mogao pratiti brzo i naglo napredovanje pandemije COVID-19 pa su se tako i izvještaji o slučajevima slali vrlo sporo. To je sve dovelo do usporenog napretka u liječenju, neučinkovitog liječenja pacijenta i neučinkovite kontrole bolesti. Ovdje je veliki izazov prikupljanje i kombiniranje relevantnih podataka prije njihove standardizacije na globalnoj razini. Protok podataka između bolnica, a posebno između zdravstvenih ustanova preko državnih granica, nezadovoljavajući je ili čak nepostojeći u mnogim zemljama diljem svijeta. A da ne spominjemo da još ne postoji ništa što približno izgleda kao funkcionalni suradnički globalni model razmjene slučajeva koji bi mogao prikupiti podatke o slučajevima COVID-19 i pomoći ubrzati koordinaciju skrbi u svim zemljama. Studija s ciljem dizajniranja modula za nadzor zaraznih bolesti za globalnu razmjenu zaraznih slučajeva i razmjenu iskustva liječenja, predložila je rješenje usredotočeno na upotrebu *blockchain* tehnologije (28). Za provođenje studije koristili su Međunarodni sažetak pacijenta (engl. *International Patient Summary, IPS*), što je zapravo elektronički zdravstveni karton koji sadrži samo najosnovnije podatke o pacijentu (29). U osnovi je stvoren za neplaniranu prekograničnu skrb, a COVID-19 savršeno odgovara tom opisu. Dizajniran je da uključuje informacije o sažetku lijekova, alergijama i netolerancijama, popis problema, cijepljenja, povijest postupaka, dijagnostičke rezultate, vitalne znakove, povijest bolesti, plan skrbi, povijest posjećenih mjesta i put kretanja pacijenta prije dijagnoze te mjesto zaraze. Međutim, da bi ova razmjena informacija bila brza i učinkovita te da bi se očuvala privatnost pacijenta,

cijeli sustav nadzora mora biti utemeljen na *blockchain* tehnologiji. Taj *blockchain* bio bi privatnog tipa s dokazom o ovlasti (engl. *Proof of Authority, PoA*), što znači da vlasnik privatne mreže određuje koji će čvorovi moći provjeriti valjanost blokova i graditi lanac. Ovi „pouzđani čvorovi“ osiguravaju sigurnost i dosljednost podataka uz veliku transakcijsku brzinu (30). Svaki liječnik dobiva ključ privatnosti (engl. *privacy key*) za *IPS* šifriranje (engl. *encryption*) i dešifriranje (engl. *decryption*). Pacijentovi *IPS* podaci najprije se prenose na poslužitelj sustava, a ovdje se ključ privatnosti koristi za šifriranje *IPS* indeksa pod kojim se podaci pohranjuju unutar poslužitelja prije no što su preneseni na *blockchain*. Uz *IPS* indeks, na *blockchain*-u se pohranjuju pojednostavljeni podaci o slučaju koji uključuju spol, dob, simptome i zemlju, kao i u obliku *hash*-a šifrirane *IPS* podatke. Ako kasnije drugi liječnik želi pristupiti *IPS* podacima, samo treba unijeti svoj ključ privatnosti kako bi dešifrirao i dohvatio podatke iz *blockchain*-a.

Druga studija predložila je svoje rješenje za praćenje podataka relevantnih za COVID-19 temeljeno na *blockchain*-u (31). Koristili bi pametne ugovore i „oracle” za praćenje podataka o broju novih slučajeva, smrtnih slučajeva i oporavljenih slučajeva dobivenih iz pouzdanih izvora, na primjer službene internetske stranice Svjetske zdravstvene organizacije. *Blockchain oracle*-ovi su posredničke usluge koje pružaju pametne ugovore s vanjskim informacijama. Kako pametni ugovori ne mogu pristupiti podacima koji su izvan *blockchain* mreže (izvan lanca, engl. *off-chain*), *oracle*-ovi djeluju kao mostovi između lanca i ostatka interneta. Oracle može prenositi sve vrste podataka, od informacija o cijenama do temperature izmjerene senzorom (32).

4. PROVOĐENJE KLINIČKIH ISPITIVANJA

Klinička ispitivanja izazovna su i skupa i jedan su od glavnih razloga visokih cijena farmaceutskih lijekova. Kako bi opravdali troškove razvoja lijekova, većina farmaceutskih tvrtki pokušava razviti 2-3 nova lijeka godišnje. Međutim, niske stope uspješnosti i dugo vremensko trajanje razvoja značajno smanjuju vjerojatnost za uspješno plasiranje lijeka ili medicinskog proizvoda. To dovodi do viših konačnih cijena za sve stranke, uključujući i za krajnjeg potrošača. Osim povećanih troškova razvoja lijekova, dodatna pitanja uključuju: kako precizno reproducirati podatke, učinkovito razmjenjivati podatke, kao i brige o privatnosti i strategije uključivanja pacijenta. Svi se ti problemi potencijalno mogu riješiti uporabom *blockchain* tehnologije. Rekrutiranje pacijenata za klinička ispitivanja težak je aspekt kliničkog istraživanja. Nedavna studija predložila je *blockchain* model koji sadrži više pametnih ugovora koji služe za upravljanje ispitivanjem i za angažman pacijenata, kao i glavni pametni ugovor za automatizirano podudaranje subjekata i rekrutiranje pacijenata (33). Koristili su privatni *blockchain* sustav u kojem tijelo autoriteta, nakon provjere identiteta sponzora i vjerodostojnosti traženog istraživanja, uvodi kriterije za uključivanje i isključivanje u glavni pametni ugovor. Istodobno će se generirati pametni ugovor zasnovan na ispitivanju (engl. *trial-based*) za ovo kliničko ispitivanje, a adresa ugovora pohranit će se na glavni pametni ugovor. Prvi korak u podudaranju pacijenta je upotreba funkcije automatskog podudaranja (engl. *auto-matching*) pomoću koje će glavni pametni ugovor automatski podudarati kriterije sa zapisima pacijenata pohranjenim u pametnom ugovoru u svrhu odabira potencijalnih sudionika istraživanja. Međutim, automatsko podudaranje može se koristiti samo za sužavanje odabira pacijenta. Nakon automatskog uparivanja, glavni pametni ugovor obavijestit će potencijalne sudionike da postoji kliničko ispitivanje u kojem bi potencijalno mogli sudjelovati i da je njihova ovjera potrebna kako bi sponzor

mogao pristupiti njihovim elektroničkim zdravstvenim evidencijama (engl. *Electronic Health Records, EHR*). Precizno podudaranje provode kliničke ustanove na kojima se podudaraju zdravstveni kartoni potencijalnih ispitanika iz osigurane baze podataka bolnice s podacima o pacijentu iz suglasnosti. Nakon što se pacijent u potpunosti poklopi s kriterijima, sponzor će poslati transakciju pacijentu tražeći uključenje pacijenta u ispitivanje. Pacijent pristaje da se pridruži ispitivanju uporabom e-potpisa (engl. *E-signature*). Potencijalne koristi korištenja *blockchaina* na ovaj način za regrutiranje pacijenata za klinička ispitivanja su ušteda vremena, identificiranje svih potencijalnih subjekata, osnaživanje pacijenta i prisutnost nadzora od strane glavnog autoriteta.

Drugo zanimljivo istraživanje usredotočilo se na primjenu *blockchain* tehnologije za razmjenu zdravstvenih informacija (*Health Information Exchange, HIE*) i trajno praćenje kliničkih ispitivanja (34). Razmjena zdravstvenih informacija postupak je dijeljenja elektroničkih zdravstvenih kartona ili elektroničke medicinske evidencije (*Electronic Medical Records, EMR*) pacijenata između pružatelja zdravstvenih usluga i pacijenata (35). Trenutni *HIE* ima mnogo nedostataka, poput loše kliničke učinkovitosti, prijetnji privatnosti pacijenta, nesigurnosti podataka, ovisnosti o centraliziranoj pohrani podataka i sveukupno slabe integracije različitih izvora podataka. U *HIE*-u je implementiran privatni *blockchain* koji koristi pametne ugovore i poslužitelje (engl. *servers*) za poziv daljinskog postupka (*Remote Procedure Call, RPC*), gdje *RPC* poslužitelji djeluju kao most za povezivanje baza podataka kliničkih ustanova, omogućujući tako razmjenu informacija. Uzmimo na primjer da imamo pacijenta koji je upravo primljen na hitni odjel bolnice koju nikada prije nije posjetio. Stoga je i njegov medicinski karton pohranjen u drugoj bolnici. Sada pretpostavljamo da su obje bolnice dio privatnog *blockchaina* i napravile su *blockchain* račune za sve pacijente i liječnike u sustavu. Kad pacijent da svoj pristanak liječniku da pristupi njegovim podacima pomoću tradicionalnog internetskog sustava ili mobilne

aplikacije s omogućenom biometrijom, zahtjev prvo odlazi do pametnog ugovora. Pametni ugovor potvrđuje identitet pacijenta i liječnika prije slanja zahtjeva u bolnicu koja zapravo posjeduje medicinsku dokumentaciju pacijenta. U drugoj će se bolnici njihovi *RPC* poslužitelji spojiti na vlastitu bazu podataka *EHR*-a i dohvatiti evidenciju o pacijentu. Tada će *RPC* poslužitelji šifrirati podatke o pacijentu i poslati šifrirane podatke na *RPC* poslužitelj u bolnici u kojoj se naš pacijent trenutno nalazi. Šifrirani ključ šalje se pametnom ugovoru koji će zatim generirati ključ za dešifriranje i poslati ga na *RPC* poslužitelj u trenutnoj bolnici.

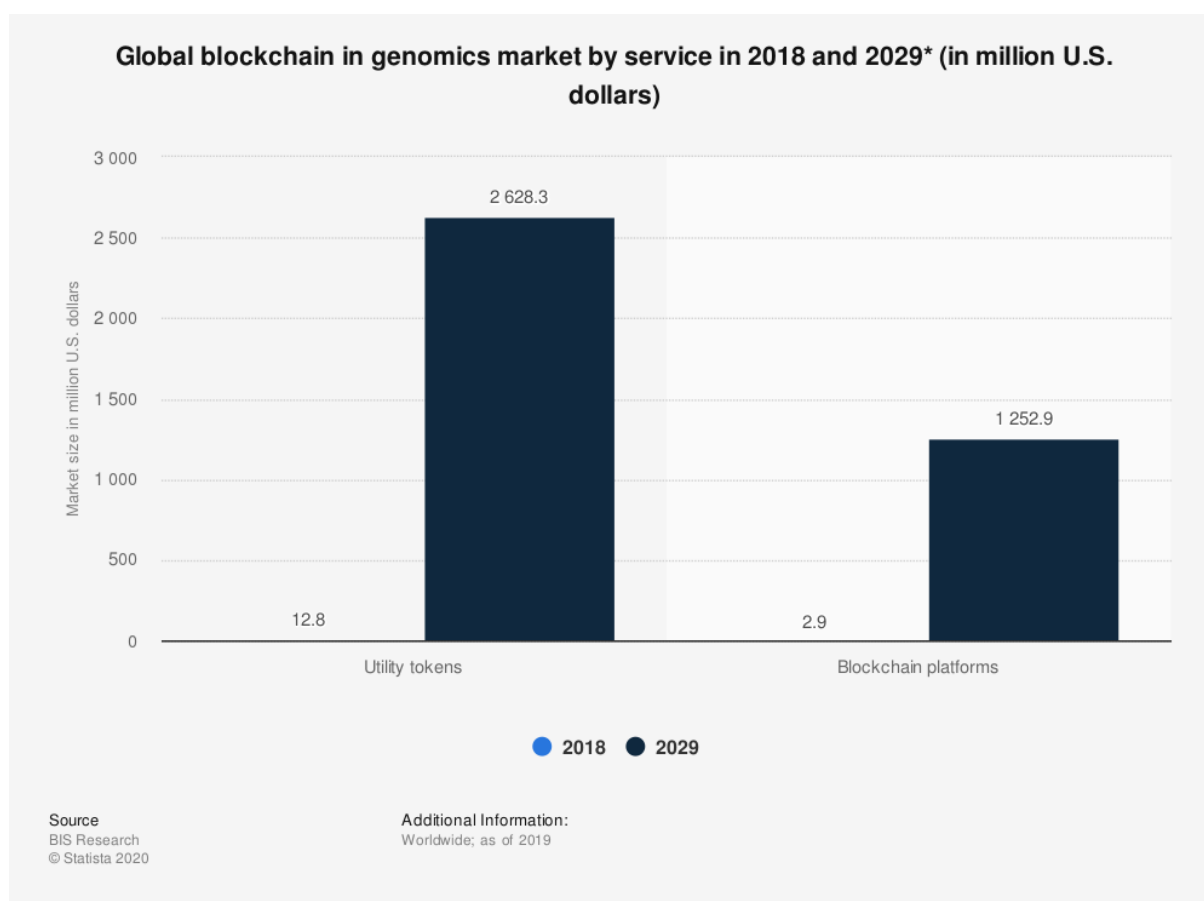
Korištenjem *blockchain* tehnologije i *RPC* poslužitelja, regulatorne agencije mogle bi primiti neobrađene podatke od mnogih različitih pružatelja zdravstvenih usluga u stvarnom vremenu bez ikakvog oštećenja podataka, dok istovremeno osiguravaju da je kontrola knjiženja (engl. *audit trail*) nepromjenjiva i da je porijeklo podataka pouzdano. Posebno je korisno za kliničko ispitivanje u *IV.* fazi. Iako ova faza možda neće zahtijevati regrutiranje novih pacijenata, još je uvijek potrebno ažuriranje nuspojava od pacijenata koji su uzimali novi lijek (36).

5. MONETIZACIJA BIPODATAKA PACIJENATA

Korištenje podataka o pacijentima u novim modelima komercijalizacije inovacija postavlja specifična pitanja: tko je vlasnik tih podataka, tko im ima pristup i tko ima koristi kada se podaci monetiziraju? Iako je Centar za usluge *Medicare* i *Medicaid* (engl. *Center for Medicare and Medicaid Services*, *CMS*) izjavio da je korisnik zdravstvene zaštite ujedno i vlasnik svojih podataka, on zasad nema ni pristup podacima ni mogućnost unovčavanja svojih podataka. Trenutno zdravstveni planovi i zdravstveni sustavi djeluju kao čuvari zdravstvenih podataka. Već se nekoliko godina inovatori područja digitalnog zdravstva bore protiv čuvara elektroničkih zdravstvenih kartona sa ciljem olakšanja pristupa podacima i omogućavanja da korisnici zdravstvene zaštite imaju neograničen pristup svojim osobnim medicinskim podacima (37). Do sada smo pričali o tome da pacijenti daju istraživačima dopuštenje da koriste njihove podatke, ali što ako bi im te iste podatke mogli naplatiti? *Highmark*, zdravstveni plan osnovan u Pittsburghu, nedavno je pokrenuo program u kojem je dopustio pristup svojim podacima obećavajućim digitalnim zdravstvenim projektima kako bi ubrao proces inovacije i omogućio im klinička ispitivanja u „stvarnom svijetu“ (38). Trenutno subjekti koji imaju kontrolu nad podacima i unovčavaju podatke pacijenata nemaju uspostavljeni model naknade kako bi koristi koje proizlaze iz ovih programa podijelili sa pacijentima. Jedini način na koji pacijent može imati koristi od ovog modela jest ako pretpostavimo da će inovacije proizašle iz ovih programa neizravno koristiti pacijentima u pogledu kvalitetnije zdravstvene skrbi te nižih troškova zdravstvene zaštite. No postoji i nekoliko projekata u kojima je pacijent mnogo izravnije kompenziran. Novi projekt na Sveučilištu Stanford nudi inovativan pristup obuci algoritama umjetne inteligencije, pri kojem plaća ljudima za podnošenje (engl. *submitting*) njihovih medicinskih podataka (39). Da bi se osiguralo da su podaci šifrirani i anonimni, svi se

podaci pohranjuju na *blockchain*. Iako su podaci pohranjeni na *blockchain*-u, plaćanje se i dalje vrši izvan lanca, a novčana vrijednost nećijih podataka nije jasno definirana. Takav pristup monetizaciji je neadekvatan te otvara vrata za učinkovitija rješenja.

Tvrtka koju je osnovao genetičar s Harvarda George Church, nazvana *Nebula Genomics*, planira sekvencirati genome sudionika, a zatim korisnicima pružiti mogućnost prodaje svojih osobnih podataka istraživačima i farmaceutskim tvrtkama putem određene kriptovalute (40). Kako može istraživač kupiti ove podatke? Prvo, kupac mora kreirati pametni ugovor na *blockchainu*. Treba unijeti adresu *blockchain*-a kupca i adresu sadržaja. Zatim kupac deponira tokene kriptovalute unutar pametnog ugovora i definira isplatu tokena u zamjenu za pristup podacima. Nakon toga, vlasnik podataka je obaviješten o zahtjevu za pristup podacima i može odlučiti hoće li podijeliti svoje podatke na temelju ponuđene uplate i identiteta kupca. Ukoliko vlasnik daje odobrenje za pristup podacima izvršavanjem pametnog ugovora, odobrenje za pristup kupca registrira se na *blockchain*-u, a tokeni se iz pametnog ugovora šalju u digitalni novčanik vlasnika podataka. U 2018. godini globalno tržište *blockchain*-a za genomiku procijenjeno je na oko 12,8 milijuna američkih dolara. Predviđa se da će ovo tržište narasti na oko 2,6 milijardi američkih dolara do 2029. godine (Slika 3).



Slika 3: Predviđena vrijednost globalnog tržišta *blockchain*-a za genomiku od 2018. do 2029. godine (u milijunima američkih dolara) (41).

Tvrtka *Medtronic* napravila je prototip vlastitog *blockchain* sustava kako bi pacijentima pružila pouzdanog, privatnog posrednika koji im omogućuje dijeljenje njihovih elektroničkih medicinskih zapisa s pružateljima zdravstvene skrbi po vlastitom izboru (42). Slično kao *Nebula*, nedavno su razvili vlastitu kriptovalutu nazvanu *Medcoin*. Namjena *Medcoin*-a je pomoć u upravljanju i održavanju internih transakcija raspodijeljene glavne knjige, na primjer u izvršavanju pametnih ugovora između stranaka.

6. RASPRAVA

Iako *blockchain* tehnologija postaje sve češća i istaknutija, tehnologija je još uvijek poprilično nova i mnogima nepoznata. To je velika prepreka jer je velika većina medicinskih projekata koji uključuju *blockchain* u ranoj fazi razvoja i tek trebaju biti usvojeni za stvarnu upotrebu. Jedan od glavnih problema je nemogućnost predviđanja troškova uvođenja i održavanja zdravstvenog *blockchain*-a, što ga potencijalno čini neprivlačnim za ozbiljne ulagače. Glavno ograničenje *blockchain*-a u njegovom trenutnom obliku je ogromna potražnja za električnom energijom kako bi njegov rad uopće bio moguć. Da bi se prevladalo ovo pitanje, infrastrukturna poboljšanja su apsolutno obavezna te bi uz to trebalo razmotriti i usluge poslužitelja u oblaku (engl. *cloud hosting*). Problemi sa skalabilnošću također su prisutni jer većina *blockchain*-a ne može sadržavati milijune medicinskih kartona, što uzrokuje preljev (engl. *overflow*) informacija. Međutim, smanjenjem potrebe za ručnom obradom dokumentacije, kao i smanjenjem potencijala za prijevaru i korupciju, *blockchain* tehnologija mogla bi se pokazati kao isplativa investicija već u roku od nekoliko godina od njene primjene.

Rušenja internetske veze širom svijeta postaju sve češća (43). Međutim, ako bi se takav prekid dogodio u zdravstvenoj ustanovi ili bolnici koja je primijenila *blockchain* tehnologiju, to bi uzrokovalo mnoga kašnjenja i poremećaje u sustavu. Većina zdravstvenih *blockchain* modela temelji se na privatnim *blockchainima* kako bi se spriječili napadi od 51% i poboljšala sigurnost, kao i povećala učinkovitost i brzina transakcija (44). Iako bi to moglo učiniti medicinsku evidenciju dostupnijom liječnicima tijekom hitnih slučajeva, to bi pak zauzvrat moglo povećati kršenje privatnosti iznutra. Navodno, 40% kršenja privatnosti zdravstvenih podataka dolazi od osoba koje već imaju neki oblik pristupa evidenciji (45). To bi se moglo biti prilično teško za riješiti, jer nadilazi *blockchain*

tehnologiju i u osnovi je pitanje tko bi trebao ili ne bi trebao moći pristupiti podacima o pacijentu unutar zdravstvene ustanove.

Međutim, ti su nedostaci mali u usporedbi s prednostima koje bi *blockchain* mogao donijeti kliničkoj farmakologiji. Prvo, *blockchain* bi svaki lijek učinio slijedivim. Kao što je opisano u modelima lanca opskrbe lijekovima, ne samo da bismo mogli pratiti svaku pošiljku lijeka s njezinim podrijetlom i podacima o proizvođaču, već bismo također mogli dokazati da je lijek autentičan i spriječili da krivotvoreni lijekovi dođu do krajnjeg korisnika. Drugo, upotreba *blockchain*-a za omogućavanje razmjene zdravstvenih informacija između liječnika i pacijenata uvelike bi poboljšala učinkovitost liječenja. Bez obzira koju medicinsku ustanovu pacijent posjeti, njegovi medicinski kartoni bit će dostupni trenutno. Istraživači bi također mogli primiti podatke u stvarnom vremenu za svoje pacijente iz kliničkih ispitivanja, što ih čini posebno korisnima za kliničko ispitivanje faze IV. Treće, *blockchain* bi smanjio troškove provođenja kliničkih ispitivanja, a zauzvrat i cijenu lijekova, kao i uvelike skratio vrijeme koje je potrebno za regrutiranje pacijenata za klinička ispitivanja. Na ovaj način regrutiranje velikog broja pacijenata ili čak identificiranje svih potencijalnih ispitanika bilo bi mnogo brže i učinkovitije.

Kamo ide *blockchain* tehnologija u sljedećih 5 godina i kakav bismo napredak trebali očekivati? Očekuje se da će *blockchain* pronaći svoj put u više aspekata zdravstvene zaštite, a među prvim područjima usvajanja su financijske transakcije. To će uključivati mikro plaćanja (engl. *micropayment*) u obliku odbitka i recepata, kao i plaćanja osiguranja i obrade. Očekuje se veliki skok u usvajanju *blockchain*-a za upravljanje medicinskim lancem opskrbe i prevenciju krivotvorenja lijekova. Postupno će se fokus usmjeriti na kombiniranje *blockchain*-a s drugim tehnološkim napredcima kao što su umjetna inteligencija (*artificial intelligence, AI*), IoT i mobilne aplikacije radi lakšeg usvajanja nove tehnologije (46). Također će se pojaviti novi poslovni modeli za otkrivanje lijekova koji

kombiniraju *blockchain*, telemedicinu i medicinu u kliničkim ispitivanjima kojima je cilj smanjenje troškova razvoja lijekova. Kako će pametni ugovori postajati sve napredniji i rašireniji, poboljšat će se integritet *AI* modela te će se time minimizirati moguća pristranost i falsificiranje podataka. Konačno, liječnici će, kao i pacijenti, početi bolje razumjeti *blockchain* tehnologiju i njezinu primjenu u zdravstvenom sektoru.

7. ZAKLJUČAK

Unatoč tome što se *blockchain* tehnologija još uvijek pretežno ne koristi u kliničkoj farmakologiji, u posljednjih nekoliko godina postignut je značajan napredak, a uspješni modeli korištenja tehnologije redovito stižu. Uz pojačana ulaganja u razvoj ove tehnologije u mnogim zemljama diljem svijeta, možda najvažniji znak da je šira primjena blizu je činjenica da multinacionalne farmaceutske kompanije sve više ulažu u *blockchain* projekte. Glavna prednost *blockchain*-a je decentralizacija, transparentnost i nepromjenjivost podataka. Izuzetno velik broj slučajeva potencijalne uporabe pokazuje kako *blockchain* može koristiti ne samo polju kliničke farmakologije, već i zdravstvu općenito. Najveće prednosti koje bi primjena ove tehnologije mogla donijeti su sprječavanje ulaska krivotvorenih lijekova u opskrbni lanac, jeftinije i vremenski učinkovitije provođenje kliničkih ispitivanja, kao i mogućnost pružanja pristupa podacima o pacijentima istraživačima u stvarnom vremenu. Ova tehnologija se također može koristiti za nadzor i praćenje slučajeva pacijenata sa COVID-19 tijekom pandemije. Nažalost, neke prepreke još uvijek postoje. Ipak, s povećanom decentralizacijom, podatkovnom protočnošću protokola kao i povećanjem broja stručnjaka koji znaju raditi s *blockchain* sustavima, možemo predvidjeti da će mnogi značajni problemi u bliskoj budućnosti biti riješeni.

8. ZAHVALE

Ovaj rad izrađen je na u Zavodu za kliničku farmakologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića, dr. med

Prvenstveno zahvaljujem svojem mentoru, prof.dr.sc. Robertu Likiću, koji mi je s mnogo strpljenja, razumijevanja i podrške pomogao u pisanju ovog rada. Zahvaljujem se i svojim roditeljima, Sanji i Miroslavu Šklebaru, bratu Franu Šklebaru te djevojci Loreni Karli Rudež, na bezrezervnoj podršci koju su mi pružili za vrijeme pisanja ovog rada, ali i cijelog studija.

9. POPIS LITERATURE

1. Nakamoto S. Bitcoin: A Peer-to-Peer Electronic Cash System. Cryptogr Mail List Httpsmetzdowdcom. 2009 Mar 24;
2. MarketsandMarkets. Global market for blockchain technology 2018-2025 [Internet]. Statista. [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://www-statista-com.ezproxy.nsk.hr/statistics/647231/worldwide-blockchain-technology-market-size/>
3. Gamage HTM, Weerasinghe HD, Dias NGJ. A Survey on Blockchain Technology Concepts, Applications, and Issues. SN Comput Sci. 2020 Apr 6;1(2):114.
4. Garzik J. Public versus private blockchains. BitFury Group San Franc USA White Pap. 2015;1.
5. Dobson D. The 4 Types of Blockchain Networks Explained. Int Leg Technol Assoc. 2018;
6. Hau YS, Lee JM, Park J, Chang MC. Attitudes Toward Blockchain Technology in Managing Medical Information: Survey Study. J Med Internet Res. 2019;21(12):e15870.
7. Deloitte. Global enterprise investment plan for blockchain 2020 [Internet]. Statista. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www-statista-com.ezproxy.nsk.hr/statistics/878612/worldwide-investment-plan-blockchain-technology/>
8. 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified [Internet]. [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>

9. AP. 10% of drugs in poor countries are fake, says WHO [Internet]. the Guardian. 2017 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <http://www.theguardian.com/global-development/2017/nov/28/10-of-drugs-in-poor-countries-are-fake-says-who>
10. Wajzman N, Burgos C, Davies C. The economic cost of IPR infringement in the pharmaceutical industry. EUIPO Rep. 2016;
11. on PR. Top 5 Blockchain Use Cases in Pharma and Healthcare — that you should know about! | Hacker Noon [Internet]. [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://hackernoon.com/top-5-use-cases-of-blockchain-in-pharma-and-healthcare-that-you-should-know-about-77ccdd76369b>
12. How blockchain could eliminate counterfeit medicine | Articles | Chief Data Officer [Internet]. [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://channels.theinnovationenterprise.com/articles/how-blockchain-could-eliminate-counterfeit-medicine>
13. Blockchain in pharma: opportunities in the supply chain [Internet]. [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.pharmaceutical-technology.com/digital-disruption/blockchain/blockchain-pharma-opportunities-supply-chain/>
14. Haq I, Muselemu O. Blockchain Technology in Pharmaceutical Industry to Prevent Counterfeit Drugs. *Int J Comput Appl*. 2018 Mar 19;180:8–12.
15. Jamil F, Hang L, Kim K, Kim D. A Novel Medical Blockchain Model for Drug Supply Chain Integrity Management in a Smart Hospital. *Electronics*. 2019 May;8(5):505.
16. Hyperledger. Five Healthcare Projects Powered by Hyperledger You May Not Know About [Internet]. Hyperledger. 2020 [cited 2021 Jan 9]. Available from:

<https://www.hyperledger.org/blog/2020/01/29/five-healthcare-projects-powered-by-hyperledger-you-may-not-know-about>

17. Arsene C. Hyperledger Project Explores Fighting Counterfeit Drugs with Blockchain. 2019.
18. Blockchain solutions for the pharmacare industry [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.mediledger.com/solution-protocols>
19. Miranda Wood. MediLedger launches pharma blockchain network [Internet]. Ledger Insights - enterprise blockchain. 2019 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://ledgerinsights.com/mediledger-launches-pharma-blockchain-network/>
20. COVID-19 vaccination records stored on VeChain as use cases grow [Internet]. Cointelegraph. [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://cointelegraph.com/news/covid-19-vaccination-records-stored-on-vechain-as-use-cases-grow>
21. VeChain. VeChain Becomes The First 5-Star-Rated Blockchain Service Provider In The World, Certified By TÜV Saarland [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/vechain-becomes-the-first-5-star-rated-blockchain-service-provider-in-the-world-certified-by-tuv-saarland-301197975.html>
22. Kartoglu U, Milstien J. Tools and approaches to ensure quality of vaccines throughout the cold chain. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Jul 1;13(7):843–54.
23. Levinson DR, General I. Vaccines for children program: vulnerabilities in vaccine management. *Dep Health Hum Serv Off Insp Gen*. 2012;
24. Corbel MJ. Reasons for instability of bacterial vaccines. *Dev Biol Stand*. 1996;87:113.

25. COVID-19 Vaccine U.S. Distribution Fact Sheet | Pfizer [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: https://www.pfizer.com/news/hot-topics/covid_19_vaccine_u_s_distribution_fact_sheet
26. Singh R, Dwivedi AD, Srivastava G. Internet of Things Based Blockchain for Temperature Monitoring and Counterfeit Pharmaceutical Prevention. *Sensors*. 2020 Jul 16;20(14).
27. Rouse M. Internet of things (IoT). *IoT Agenda*. 2016;
28. Lee H-A, Kung H-H, Lee Y-J, Chao JC-J, Udayasankaran JG, Fan H-C, et al. Global Infectious Disease Surveillance and Case Tracking System for COVID-19: Development Study. *JMIR Med Inform*. 2020 Dec 22;8(12):e20567.
29. Cangioli G , Hausam R, Macary F, Geßner C, Dickinson G, Heitmann KU, Chronaki C, Dixon G, Sinn K. International Patient Summary (IPS) Implementation Guide - Patient Care - Confluence [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://confluence.hl7.org/display/PC/International+Patient+Summary+%28IPS%29+Implementation+Guide>
30. Wood G. PoA private chains [Internet]. GitHub. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://github.com/ethereum/guide>
31. Marbough D, Abbasi T, Maasmi F, Omar IA, Debe MS, Salah K, et al. Blockchain for COVID-19: Review, Opportunities, and a Trusted Tracking System. *Arab J Sci Eng*. 2020 Oct 12;1–17.

32. Vallery Mou. Blockchain Oracles Explained [Internet]. Binance Academy. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://academy.binance.com/en/articles/blockchain-oracles-explained>
33. Zhuang Y, Sheets LR, Shae Z, Chen Y-W, Tsai JJP, Shyu C-R. Applying Blockchain Technology to Enhance Clinical Trial Recruitment. *AMIA Annu Symp Proc.* 2020 Mar 4;2019:1276–85.
34. Zhuang Y, Sheets L, Shae Z, Tsai JJP, Shyu C-R. Applying Blockchain Technology for Health Information Exchange and Persistent Monitoring for Clinical Trials. *AMIA Annu Symp Proc.* 2018 Dec 5;2018:1167–75.
35. Vest JR, Gamm LD. Health information exchange: persistent challenges and new strategies. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2010;17(3):288–94.
36. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):73–81.
37. Padmanabhan P. The new innovation model: monetizing healthcare data [Internet]. CIO. 2019 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.cio.com/article/3433158/the-new-innovation-model-monetizing-healthcare-data.html>
38. Wermter P. What's New in Healthcare: Data Monetization [Internet]. The Apex. 2020 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.apexofinnovation.com/whats-new-in-healthcare-data-monetization/>

39. AI Needs Your Data—and You Should Get Paid for It. Wired [Internet]. [cited 2021 Feb 22]; Available from: <https://www.wired.com/story/ai-needs-data-you-should-get-paid/>
40. Grishin D, Obbad K, Estep P, Quinn K, Zaranek SW, Zaranek AW, et al. Accelerating Genomic Data Generation and Facilitating Genomic Data Access Using Decentralization, Privacy-Preserving Technologies and Equitable Compensation. Blockchain Healthcare Today [Internet]. 2018 Dec 17 [cited 2021 Feb 22]; Available from: <https://blockchainhealthcaretoday.com/index.php/journal/article/view/34>
41. BIS Research. Blockchain in genomics market size by service worldwide forecast 2029 [Internet]. Statista. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www-statista-com.ezproxy.nsk.hr/statistics/1114983/blockchain-in-genomics-market-worldwide-by-service/>
42. Medtronic. Blockchain in Healthcare - A Data Integration Solution [Internet]. [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.medtronic.com/us-en/transforming-healthcare/meaningful-innovation/science-behind-healthcare/blockchain-in-healthcare.html>
43. Vincent J. UN condemns internet access disruption as a human rights violation [Internet]. The Verge. 2016 [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.theverge.com/2016/7/4/12092740/un-resolution-condemns-disrupting-internet-access>
44. Frankenfield J. What Is a 51% Attack? [Internet]. Investopedia. [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.investopedia.com/terms/1/51-attack.asp>
45. Lord R. Council Post: Blockchain In Health Care: The Good, The Bad And The Ugly [Internet]. Forbes. [cited 2021 Feb 26]. Available from:

<https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2018/04/13/blockchain-in-health-care-the-good-the-bad-and-the-ugly/>

46. Top 10 Blockchain Predictions for the (Near) Future of Healthcare [Internet]. Middle East Medical Portal. 2020 [cited 2021 Feb 27]. Available from: <http://www.middleeastmedicalportal.com/top-10-blockchain-predictions-for-the-near-future-of-healthcare/>

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 15. listopada 1996. Pohađao sam Gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu koju sam završio 2015. godine, kada sam i upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U tijeku studija bio sam član SportMEF-a te sam bio u fakultetskoj košarkaškoj i rukometnoj sekciji. Sudjelovao sam na brojnim znanstvenim skupovima i kongresima (BPS Pharmacology 2020, 11. Štamparovi dani, Juvenes Pro Medicina 2021, SAMED 2021, itd.) te sam sudjelovao u organizaciji nekoliko studentskih kongresa (CROSS15, CROSS16). Nagrađen sam Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici (ak. god. 2018./2019.) te Dekanovom nagradom za najbolji znanstveni rad (ak. god. 2019./2020.).